

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 806 918

②1 N° d'enregistrement national : 01 03777

⑤1 Int Cl⁷ : A 61 M 15/00, A 61 M 5/142

①2 DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 20.03.01.

③0 Priorité : 31.03.00 US 09540444.

④3 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 05.10.01 Bulletin 01/40.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Ce dernier n'a pas été
établi à la date de publication de la demande.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : MEDTRONIC INC — US.

⑦2 Inventeur(s) : MORRIS MARY M, HANKNER
DOUGLAS, ELSEBERRY DENNIS D, CHRISTIANSEN
CHRIS C et CUSHING HAMLEN ROBERT.

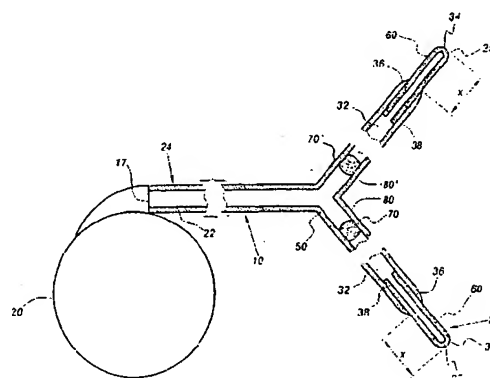
⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : CABINET LAVOIX.

⑤4 CATHETER POUR L'ADMINISTRATION SPECIFIQUE D'UN MEDICAMENT.

⑤7 Le cathéter médical (22) selon l'invention comprend une extrémité proximale (24) comportant une ouverture (17) destinée à un fluide contenant un médicament thérapeutique, une extrémité distale (26) définissant au moins une ouverture, et une partie poreuse (60) recouvrant l'ouverture définie par l'extrémité distale. Le cathéter médical peut comporter au moins deux extrémités distales, l'extrémité proximale étant reliée aux deux extrémités distales par un organe de liaison (50), les extrémités distales définissant chacune au moins une ouverture, un diffuseur (60) recouvrant l'ouverture de chaque extrémité distale, et un organe de régulation (70, 70') séparé, en aval de l'organe de liaison et en amont de chaque extrémité distale pour obtenir des écoulements de fluide sensiblement égaux par l'intermédiaire de chaque extrémité distale. Un organe de régulation supplémentaire peut aussi être disposé en amont de l'organe de liaison. Un diffuseur et un organe de régulation combinés peuvent recouvrir l'ouverture de chaque extrémité distale.

Utilisation: administration d'un médicament à un emplacement ciblé d'un patient.



FR 2 806 918 - A1



Cette invention est relative à des cathéters médicaux pour
5 l'administration spécifique de médicaments.

Les thérapies médicales peuvent nécessiter l'administration d'une
thérapie sur un emplacement ciblé d'un patient pour maximiser l'avantage
thérapeutique et/ou minimiser les effets néfastes sur d'autres organes ou
tissus situés à l'extérieur de l'emplacement ciblé du patient.

10 Huss & Reinhardt, dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 4 968
306, décrivent un assemblage de cathéter de forme allongée pour une
administration intravasculaire de fluides thérapeutiques intraveineux. Cet
assemblage comporte une extrémité distale avec des pores multiples, qui est
entourée par un segment proximal extérieur pour une exposition variable de
15 la surface d'administration par glissement du segment distal par rapport à
l'entourage proximal extérieur. Un inconvénient de cet assemblage est qu'il
conduit à un manque d'homogénéité de l'emplacement des pores et du
nombre de pores pour une décharge de fluide, la dimension des pores étant
de 2 - 20 microns.

20 Delgado, dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3 640 269,
décrit un assemblage d'administration de fluide comportant deux tubes
flexibles imperméables aux fluides, ouverts à une extrémité et pourvus d'une
grande poche perméable flexible, au niveau du segment de délivrance. Cette
poche est constituée d'une membrane ayant une porosité uniforme inférieure
25 à 0,5 micron et ayant une perméabilité à l'eau d'au moins 60 ml/minute/cm,
en tant que perméabilité aux fluides. Bien que cette configuration soit
capable d'administrer un fluide de manière uniforme à des tissus adjacents à
la poche perméable, un inconvénient de cet assemblage est son incapacité à

être ciblé de manière spécifique sur un emplacement du patient, étant donné la poche distale flexible.

On a donc besoin d'un dispositif qui permette une distribution uniforme d'agents thérapeutiques à un emplacement ciblé d'un patient ou à
5 de multiples emplacements cibles. On a aussi besoin d'un dispositif qui permette cette distribution uniforme, et qui ait cependant une rigidité suffisante pour une disposition précise du dispositif, de telle sorte qu'il puisse administrer des agents thérapeutiques à un ou des emplacement(s) ciblé(s) du patient.

10 Un nouveau cathéter médical a maintenant été découvert, qui permet une distribution uniforme d'agents thérapeutiques à un emplacement ciblé du patient. De plus, le cathéter médical de la présente invention a une structure unique qui lui permet d'être disposé avec précision, de telle sorte qu'il peut distribuer de manière uniforme des agents thérapeutiques à un
15 emplacement ciblé du patient.

Dans un mode de réalisation de la présente invention, le cathéter comporte au moins deux extrémités distales et une extrémité proximale reliée aux deux extrémités distales par l'intermédiaire d'un organe de liaison, tel qu'un organe de liaison AY@ comportant trois branches. Ainsi, les deux
20 extrémités distales et l'extrémité proximale sont situées aux extrémités séparées des branches de l'organe de liaison. De préférence, des organes de régulation sont placés dans chaque branche de l'organe de liaison. Un organe de régulation est une structure qui fournit une chute de pression suffisante lorsqu'un fluide s'écoule par l'intermédiaire de cette structure. Les organes
25 de régulation de la présente invention constituent une structure pour équilibrer l'écoulement, dans un système à cathéters multiples. Les organes de régulation peuvent être constitués de tout matériau approprié, par exemple d'un matériau en poudre tel qu'une poudre de métal fritté. Dans ce mode de réalisation, des diffuseurs sont placés aux extrémités distales. Un

diffuseur est une structure qui diffuse et délivre un agent thérapeutique sur une surface importante, par rapport à une seule source ponctuelle. Dans ce mode de réalisation, les diffuseurs et les organes de régulation qui se trouvent dans chaque branche ayant une extrémité distale, sont séparés les uns des autres. De préférence, le diffuseur est situé à la pointe de chaque extrémité distale, et chaque organe de régulation est situé en amont de l'extrémité distale. Cette construction est particulièrement utile pour l'administration de médicaments par l'intermédiaire d'un cathéter à extrémités multiples. Par exemple, on peut obtenir une administration de médicament aux deux hémisphères différents du cerveau, et la présente invention peut administrer des médicaments à chaque hémisphère, de manière sensiblement identique, car l'organe ou les organes de régulation est ou sont disposé(s) en amont des extrémités distales, plutôt qu'au niveau des extrémités distales, comme le sont les diffuseurs. Dans ce mode de réalisation de la présente invention, les avantages suivants sont obtenus suite à la séparation du diffuseur et de l'organe de régulation : (1) accroissement des options de configuration pour la pointe de cathéter ; (2) meilleure fiabilité de la pointe de cathéter qui est implantée dans le tissu du cerveau ; et (3) moins de nécessité de tester la structure de l'organe de régulation, en ce qui concerne la biostabilité.

Dans un autre mode de réalisation de la présente invention, un organe de régulation est placé en amont de l'organe de liaison en Y, de telle sorte qu'il y a un organe de régulation dans les trois branches du cathéter reliées par l'organe de liaison en Y. Cette construction fournit des avantages supplémentaires. Par exemple, le fait que l'organe de régulation soit disposé en amont de l'organe de liaison en Y agit comme un pré-filtrage, et supprime donc les matières particulaires avant l'organe de liaison en Y. Cette fonction de pré-filtrage réduit les matières particulaires dans les organes de régulation en aval de l'organe de liaison en Y, ce qui réduit la possibilité de chutes de pression et de vitesses d'écoulement différentes dans les organes de régulation

en aval de l'organe de liaison en Y, et finalement la vitesse d'écoulement du médicament délivré par l'intermédiaire des diffuseurs aux extrémités distales. En outre, ce mode de réalisation empêche l'insertion d'un cathéter lorsqu'un organe de régulation est en aval de l'organe de liaison en Y et qu'un organe de régulation est en amont de l'organe de liaison en Y.

Dans un autre mode de réalisation, le cathéter de la présente invention comprend un assemblage rigide comportant un tube rigide pour positionner l'extrémité distale du cathéter près d'un emplacement ou d'emplacements ciblé(s) d'un patient, l'extrémité distale du cathéter comportant un segment d'administration rigide et poreux ayant une porosité inférieure à 0,50 micron pour obtenir une administration homogène à l'emplacement ciblé du patient. De manière plus spécifique, dans ce mode de réalisation, le cathéter de la présente invention comprend un assemblage rigide comportant un tube ouvert ayant une extrémité distale, l'extrémité distale contenant une poudre de métal fritté, par exemple des microsphères métalliques, pour obtenir une porosité uniforme du segment de délivrance. Dans ce mode de réalisation, l'extrémité distale comprend au moins une surface uniforme constituée de poudre de métal fritté. De préférence, la poudre de métal fritté peut être constituée de tout matériau léger et de forte résistance à la traction, par exemple du tungstène, du titane ou du tantale. Dans ce mode de réalisation, l'assemblage rigide fonctionne à la fois comme diffuseur et comme organe de régulation. L'assemblage rigide en métal fritté de ce mode de réalisation peut être fabriqué en utilisant un moule en carbone à une seule cavité et un insert de moulage. Selon une variante, l'assemblage rigide en métal fritté peut être fabriqué en utilisant du métal en poudre et un frittage pyrogène, tel qu'un frittage à haute pression et pyrogène. Les assemblages rigides en métal fritté peuvent être disposés aux extrémités distales des branches séparées d'un cathéter pour une disposition en de multiples cibles d'un patient. Les extrémités distales peuvent chacune être reliées à un organe de liaison (par

exemple un organe de liaison AY@) pour une liaison à une seule source de
thérapie. L'assemblage rigide en métal fritté de ce mode de réalisation
fonctionne à la fois comme organe de régulation de fluide et comme diffuseur
de fluide. Ainsi, les fonctions du diffuseur et de l'organe de régulation
5 peuvent être combinées, comme dans la pointe d'une membrane, ou séparées,
l'organe de régulation étant situé en amont du diffuseur dans chaque
branche du cathéter.

Lorsque l'on souhaite que la poudre de métal fritté soit radio-opaque,
un matériau radio-opaque peut être utilisé, tel que du tungstène, du titane ou
10 du tantale. Ces métaux sont non magnétiques, et par conséquent, présentent
une certaine sécurité dans un environnement d'imagerie magnétique.

Un but de la présente invention est de créer un cathéter à extrémités
multiples pour une administration de médicament à partir d'une seule source
de pompage. La présente invention crée une construction de cathéter qui
15 permet une distribution souhaitée dans une zone ciblée du patient, par
exemple lorsque l'on administre des médicaments de manière
intraparenchymale dans un tissu. L'administration de médicament par le
cathéter de la présente invention peut se faire vers un organe, et une
distribution uniforme vers cet organe peut être souhaitée. Un autre but de la
20 présente invention est de disposer un cathéter à extrémités multiples, au
moins deux, dans le cerveau d'un patient, et de manière plus spécifique, dans
les deux hémisphères différents du cerveau, chaque extrémité de cathéter
étant alimentée en médicaments thérapeutiques par la même pompe, et les
écoulements de fluide de l'agent thérapeutique étant sensiblement identiques
25 entre les deux extrémités de cathéter. Il est généralement souhaitable que des
quantités égales de médicament soient délivrées aux deux hémisphères du
cerveau.

Un autre but de la présente invention est de créer un cathéter pour
diffuser un agent thérapeutique sur une surface supérieure, par rapport à

celle d'une seule source ponctuelle. Cette structure conduit à une diminution de flux de fluide et réduit la possibilité d'endommagement d'un tissu situé près de l'emplacement d'infusion. Afin que l'administration d'un médicament se fasse en quantités égales ou presque égales, deux extrémités distales sont nécessaires, car un fluide délivré à partir d'une extrémité distale vers un emplacement cible au niveau d'un hémisphère, ne délivrera pas de fluide à l'autre hémisphère.

La présente invention peut être utilisée pour de nombreuses applications d'administration de médicament, incluant de manière non limitative une infusion intraparenchymale ou dans un tissu (telle qu'une infusion dans le tissu du cerveau), une administration de médicament intrathécale et une administration de médicament ventriculaire intracérébrale (ICV), ou toute infusion de médicament dans un espace rempli de fluide ou dans une tumeur.

L'invention concerne donc un cathéter médical comprenant : une extrémité proximale comportant une ouverture pour un fluide contenant un médicament thérapeutique, une extrémité distale, l'extrémité distale définissant au moins une ouverture, et une partie poreuse recouvrant l'ouverture définie par l'extrémité distale.

Ce cathéter médical peut comporter en outre une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :

- l'ouverture définie par l'extrémité distale est une ouverture latérale ;
- la partie poreuse définit des pores dont le diamètre se situe dans une plage comprise environ entre 0,3 et 6,2 microns ;
- la partie poreuse comprend des microsphères de métal fritté ;
- la partie poreuse comprend un matériau radio-opaque ;
- la partie poreuse comprend du tungstène, du tantale ou du titane ;
- la partie poreuse régule et diffuse du fluide par l'intermédiaire de l'ouverture définie par l'extrémité distale.

L'invention concerne aussi un cathéter médical comprenant : une extrémité proximale ayant une ouverture pour un fluide contenant un médicament thérapeutique, au moins deux extrémités distales, l'extrémité proximale étant reliée aux extrémités distales par un organe de liaison à branches, les extrémités distales définissant chacune au moins une ouverture, un diffuseur recouvrant l'ouverture de chaque extrémité distale, et un organe de régulation entre l'organe de liaison à branches et chaque extrémité distale pour obtenir des écoulements sensiblement égaux par l'intermédiaire de chaque extrémité distale.

10 Ce cathéter peut comporter en outre une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :

- l'ouverture définie par au moins une extrémité distale est une ouverture latérale ;

- il comporte un organe de régulation en amont de l'organe de liaison ;

15 - les diffuseurs définissent des pores dont le diamètre se situe dans une plage comprise environ entre 0,3 et 6,2 microns ;

- au moins un diffuseur comprend un matériau radio-opaque ;

- les diffuseurs comprennent une partie à microsphères en métal fritté ;

20 - les diffuseurs comprennent du tungstène, du tantale ou du titane ;

- chaque organe de régulation comprend un matériau définissant des pores dont le diamètre se situe dans une plage comprise environ entre 0,3 et 6,2 microns ;

- chaque organe de régulation comprend un matériau radio-opaque ;

25 - au moins un organe de régulation comprend du tungstène, du tantale ou du titane ;

- l'organe de régulation en amont de l'organe de liaison comprend un matériau définissant des pores dont le diamètre se situe dans une plage comprise environ entre 0,3 et 6,2 microns ;

- l'organe de régulation en amont de l'organe de liaison comprend un matériau radio-opaque ;

- l'organe de régulation en amont de l'organe de liaison comprend du tungstène, du tantale ou du titane.

5 La présente invention sera mieux appréciée et une meilleure compréhension de celle-ci sera assurée en se référant à la description détaillée suivante du mode préféré de réalisation de l'invention, lorsqu'elle sera considérée en connexion avec les dessins annexés dans lesquels des numéros de référence identiques désignent des parties identiques sur les différentes
10 figures et dans lesquels :

La figure 1 illustre le cathéter de la présente invention, implanté dans un emplacement préféré du corps humain, pour une administration de médicament de chaque côté du cerveau d'un patient.

15 La figure 2 est une vue de dessus du cathéter de la présente invention implanté et qui permet une administration de médicament aux deux hémisphères du cerveau d'un patient.

La figure 3A illustre un mode de réalisation du cathéter de la présente invention en combinaison avec un dispositif 20.

20 La figure 3B illustre un autre mode de réalisation du cathéter de la présente invention en combinaison avec un dispositif 20.

La figure 3C illustre un autre mode de réalisation du cathéter de la présente invention en combinaison avec un dispositif 20, ce mode de réalisation comportant deux segments de cathéter distaux à diffuseur et organe de régulation.

25 La figure 3D illustre un autre mode de réalisation de la présente invention en combinaison avec un dispositif 20, ce mode de réalisation comportant plus de deux segments de cathéter distaux à diffuseur et organe de régulation.

La figure 4A illustre un autre mode de réalisation du cathéter de la présente invention en combinaison avec un dispositif 20, ce mode de réalisation comportant un organe de régulation séparé, placé entre chaque segment de cathéter distal à diffuseur et un organe de liaison 50.

5 La figure 4B illustre un autre mode de réalisation de la présente invention en combinaison avec un dispositif 20, ce mode de réalisation comportant de multiples organes de liaison 50, et de multiples segments de cathéter distaux à diffuseur avec des organes de régulation séparés, placés entre chaque segment de cathéter distal à diffuseur et un organe de liaison 50
10 correspondant.

La figure 5A illustre un autre mode de réalisation du cathéter de la présente invention en combinaison avec un dispositif 20, ce mode de réalisation comportant des organes de régulation séparés, placés entre chaque segment de cathéter distal à diffuseur et un organe de liaison 50
15 correspondant, et un organe de régulation 90 placé entre une extrémité proximale 24 et le premier organe de liaison 50, en aval de l'extrémité proximale 24.

La figure 5B représente la même structure que la figure 4B, à l'exception que dans cet autre mode de réalisation de la présente invention,
20 un organe de régulation 90 est placé entre l'extrémité proximale 24 et le premier organe de liaison 50, en aval de l'extrémité proximale 24.

Comme représenté sur les figures 1 et 2, dans un mode de réalisation de la présente invention, un cathéter 22 a une extrémité proximale 24 et des extrémités distales 26 et 26'. Les extrémités distales 26 et 26' sont reliées au
25 cathéter 22 qui se sépare en deux au niveau d'un organe de liaison AY@ 50. L'extrémité distale 26 est disposée dans le cortex cérébral antérieur droit 16, et l'extrémité distale 26' est disposée dans le cortex cérébral antérieur gauche 16'. L'extrémité proximale 24 est reliée au dispositif 20 qui peut être une pompe à infusion implantable. Bien que deux extrémités distales soient

représentées, la présente invention peut comporter une ou plus de deux extrémités distales.

Comme représenté en outre dans le mode de réalisation de la figure 2, le cathéter 22 comporte une partie 10 de cathéter, en aval du dispositif 20 et
5 en amont de l'organe de liaison 50.

Combinaison d'un diffuseur et d'un organe de régulation

Comme représenté sur la figure 3A, où il y a une seule extrémité distale 26, et pas d'organe de liaison 50, la partie 10 de cathéter comprend, de préférence, une paroi tubulaire 30 de forme allongée définissant un orifice
10 central 32. Dans ce mode de réalisation, le cathéter 22 commence à l'extrémité proximale 24 et se termine à l'extrémité distale 26. Dans ce mode de réalisation, l'extrémité distale 26 comporte une pointe 34 de cathéter. L'extrémité proximale 24 définit une ouverture 17. L'orifice 32 est défini par une paroi tubulaire 30. La paroi tubulaire 30 se termine au niveau de
15 l'extrémité 36. Dans ce mode de réalisation, la pointe 34 de cathéter est fixée à la paroi tubulaire 30. La pointe 34 de cathéter comporte un orifice 38 pour recevoir un médicament en provenance de l'orifice 32, qui peut recevoir un médicament pompé à partir du dispositif 20. La partie tubulaire 30 se termine à l'extrémité 36. Dans cette description, la longueur de la partie de la
20 pointe 34 de cathéter qui est exposée au tissu du patient est représentée par une distance $Ax@$.

Dans ce mode de réalisation, le cathéter 22 de la présente invention comprend un assemblage rigide ayant une paroi tubulaire rigide 30 pour positionner l'extrémité distale 26 du cathéter 22 près d'un emplacement ciblé
25 du patient, l'extrémité distale 26 comportant une partie poreuse rigide ou segment 60 d'administration de médicament, réalisée en un matériau fritté à microsphères ayant une porosité inférieure à 0,50 micron, pour obtenir une administration homogène vers l'emplacement ciblé du patient. Dans ce mode de réalisation, le segment poreux rigide 60 d'administration de médicament

comprend des microsphères de métal fritté en vue d'obtenir une porosité uniforme. Ainsi, un médicament peut être pompé à partir du dispositif 20, passer par une ouverture 17, par un orifice 32, par un orifice 38 et par un segment poreux 60 d'administration de médicament, pour se diriger vers un emplacement ciblé du patient. Dans le mode de réalisation représenté sur la figure 3A, on peut aussi se référer au segment 60 d'administration sous la forme d'une combinaison d'un diffuseur et d'un organe de régulation. En d'autres termes, le segment 60 d'administration régule l'écoulement d'un fluide contenant un médicament thérapeutique et diffuse aussi ce fluide de telle sorte que le fluide est distribué vers et émis par la surface extérieure du segment 60 d'administration qui est exposée à un emplacement ciblé du patient.

Dans ce mode de réalisation, la poudre de métal fritté du segment 60 d'administration définit de multiples pores ou ouvertures poreuses 25. De préférence, la poudre de métal fritté est constituée de tout matériau léger à forte résistance à la traction, par exemple du tungstène, du titane ou du tantale.

Les assemblages de métal rigide fritté peuvent être fabriqués en utilisant un moule en carbone à une seule cavité, et un insert de moule. Selon une variante, l'assemblage en métal rigide peut être comprimé à vert en utilisant une pression élevée et en utilisant de la chaleur pour transformer la partie verte en une structure fondue (à savoir sans moules de carbone). Les microsphères peuvent être comprimées ensemble dans chaque moule avec un traitement pyrogène.

Lorsque l'on souhaite que la poudre de métal fritté soit radio-opaque, un matériau radio-opaque peut être utilisé, tel que le tungstène, le titane ou le tantale. Ces métaux sont non magnétiques, et par conséquent, présentent une certaine sécurité dans un environnement d'imagerie magnétique.

La porosité souhaitée de la pointe poreuse frittée peut être sélectionnée en fonction du diamètre des sphères de poudre de métal utilisées dans le processus de fabrication de moule. Dans ce mode de réalisation, la distance maximale entre des microsphères adjacentes (c'est-à-dire la dimension des pores) est directement proportionnelle au diamètre des microsphères, et est, de préférence, la suivante :

<u>Diamètre des microsphères</u>	<u>Distance maximale (c'est-à-dire dimension des pores)</u>
40 microns	inférieure à 6,2 microns
30 microns	inférieure à 4,7 microns
20 microns	inférieure à 3,1 microns
10 microns	inférieure à 1,6 microns
5 microns	inférieure à 0,8 micron
3 microns	inférieure à 0,5 micron
2 microns	inférieure à 0,3 micron

Dans la pratique, les dimensions maximales sont inférieures aux dimensions idéales, car la compression, au cours du processus de frittage, réduit les dimensions.

Dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 5 846 220 (attribué à Medtronic), il est décrit un procédé thérapeutique pour un traitement de maladie d'Alzheimer. Dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 5 846 220, l'extrémité distale comporte une pointe poreuse ou une extrémité fermée, la pointe de cathéter étant de préférence composée d'un matériau poreux tel qu'une fibre creuse de polysulfone, fabriquée par Amicon, bien que du polyéthylène, des polyamides, du polypropylène et du polytétrafluoroéthylène expansé (ePTFE), soient aussi appropriés, et il est préférable qu'elle soit poreuse sur toute sa longueur pour permettre à l'indométhacine de s'écouler dans l'hippocampe, et la dimension préférée des pores se situe

approximativement dans une plage comprise entre 0,1 et 0,2 micron. Se reporter au passage compris entre la colonne 5, ligne 64 et la colonne 6, ligne 4 du brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 5 846 220.

La présente invention diffère du brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 5 846 220 en ce que, entre autres choses, dans la présente invention, les dimensions des pores sont beaucoup plus importantes, c'est-à-dire qu'elles sont comprises entre environ 0,3 et 6,2 microns, et le matériau poreux de la présente invention est de préférence constitué à partir de microsphères en métal fritté.

10 Un autre mode de réalisation est représenté sur la figure 3B. Ce mode de réalisation est similaire à celui de la figure 3A, à l'exception qu'il y a une ouverture latérale 29 définie dans l'extrémité distale 26, et le segment 60 d'administration est positionné au niveau de l'ouverture latérale 29. Selon une variante, le segment 60 d'administration peut être positionné sur ou sous 15 l'ouverture latérale 29, par rapport à la paroi tubulaire 30. L'ouverture latérale 29 peut être incorporée dans d'autres modes de réalisation représentés et/ou décrits ici.

Un autre mode de réalisation est représenté sur la figure 3C. La figure 3C est similaire à la figure 3A, à l'exception qu'il y a deux extrémités distales, 20 26 et 26', deux segments 60 d'administration de médicament, et deux branches 80 et 80' reliées à un organe de liaison 50 et à des extrémités distales correspondantes 26 et 26'. On peut se référer à ce mode de réalisation en tant que cathéter ayant deux segments de cathéter à diffuseur/organe de régulation. Ce mode de réalisation peut être utilisé pour administrer un 25 médicament à deux emplacements ciblés d'un patient.

Un autre mode de réalisation est représenté sur la figure 3D. Ce mode de réalisation est le même que celui représenté sur la figure 3C, à l'exception qu'il y a plus d'un organe de liaison 50, et plus de deux extrémités distales (dans ce mode de réalisation, deux extrémités distales 26 et deux extrémités

distales 26', ce qui fait au total quatre extrémités distales), plus de deux parties 60 de segment d'administration, plus d'une partie 10 de cathéter, et plus de deux pointes distales 34 ayant des orifices 38 pour recevoir un médicament en provenance d'orifices 32. Bien que quatre extrémités distales
5 soient représentées, la présente invention peut avoir un nombre quelconque d'extrémités distales, comme cela peut être souhaitable pour une administration de médicament à des emplacements ciblés d'un patient. Des organes de liaison 50 sont utilisés pour relier l'extrémité proximale 24 à des parties 10 de cathéter et les parties 10 de cathéter aux branches 80 et 80'. On
10 peut se référer à ce mode de réalisation sous la forme d'un cathéter comportant de multiples segments de cathéter à diffuseur/organe de régulation. Ce mode de réalisation peut être utilisé pour administrer un médicament à plus de deux emplacements d'un patient.

Diffuseurs et organes de régulation séparés

15 Un autre mode de réalisation de la présente invention est représenté sur la figure 4A. Ce mode de réalisation comporte un grand nombre d'éléments identiques à ceux précédemment décrits pour d'autres modes de réalisation, et en particulier pour le mode de réalisation représenté sur la figure 3C. Le mode de réalisation représenté sur la figure 4A comporte un
20 cathéter 22 ayant au moins deux extrémités distales 26 et 26', et une partie ou branche 10 de cathéter reliée à chaque extrémité distale avec un organe de liaison 50. En outre, des organes de régulation 70 et 70' sont placés dans chacune des branches 80 et 80', qui sont en aval de l'organe de liaison 50. Les organes de régulation 70 et 70' peuvent être constitués de tout matériau
25 approprié, incluant de manière non limitative, par exemple une poudre de métal fritté qui a précédemment été décrite ci-dessus, ou un matériau qui fournit un trajet de fluide de petit diamètre, ou des tubes capillaires. Dans ce mode de réalisation, le segment 60 d'administration de médicament (à savoir le diffuseur) et les organes de régulation 70 et 70' sont séparés les uns des

autres. Le segment 60 d'administration de médicament est disposé au niveau de la pointe 34 de chacune des extrémités distales 26 et 26', et les organes de régulation 70 et 70' sont respectivement en amont des extrémités distales 26 et 26'. Cette construction est particulièrement utile pour l'administration de médicaments par l'intermédiaire de multiples extrémités (plus d'une) de cathéter. Par exemple, une administration de médicament aux deux hémisphères différents du cerveau peut être souhaitée, et la présente invention peut administrer des médicaments à chaque hémisphère de manière sensiblement égale, à cause du fait que les organes de régulation sont disposés en amont des extrémités distales plutôt qu'aux extrémités distales, comme le sont les diffuseurs. Dans ce mode de réalisation de la présente invention, les avantages suivants sont obtenus en séparant le diffuseur et l'organe de régulation : (1) accroissement des options de configuration pour la pointe de cathéter ; (2) meilleure fiabilité de la pointe de cathéter qui est implantée dans le tissu du cerveau ; et (3) nécessité réduite de tester la structure de l'organe de régulation en ce qui concerne la biostabilité.

Un autre mode de réalisation est représenté sur la figure 4B. Ce mode de réalisation est le même que celui représenté sur la figure 4A, à l'exception qu'il y a plus d'un organe de liaison 50, plus de deux extrémités distales (dans ce mode de réalisation, deux extrémités distales 26 et deux extrémités distales 26', ce qui fait un total de quatre extrémités distales), plus de deux parties 60 de segment d'administration, plus d'une partie 10 de cathéter, plus d'une branche 80, plus d'une branche 80', et plus de deux pointes distales 34 comportant un orifice 38 pour recevoir un médicament en provenance d'un orifice 32. Les organes de liaison 50 sont utilisés pour relier les parties 10 de cathéter à l'extrémité proximale 24. Ce mode de réalisation peut être utilisé pour administrer un médicament à plus de deux emplacements ciblés d'un patient.

La figure 5A représente la même structure que celle de la figure 4A, à l'exception que dans cet autre mode de réalisation de la présente invention, un organe de régulation 90 est placé en amont de l'organe de liaison 50, de telle sorte qu'il y a un organe de régulation dans les branches 80, 80' et la
5 partie 10 du cathéter 22, reliée par l'organe de liaison 50. Cette construction fournit des avantages supplémentaires. Par exemple, le fait que l'organe de régulation 90 soit situé en amont de l'organe de liaison 50 agit comme un pré-filtrage, et par conséquent, supprime toutes matières particulaires avant
10 l'organe de liaison 50. Cette fonction de pré-filtrage réduit les matières particulaires pour les organes de régulation 70 et 70' en aval de l'organe de liaison 50, ce qui réduit la possibilité de chutes de pression et de vitesses d'écoulement différentes dans les organes de régulation 70 et 70' en aval de l'organe de liaison 50, et finalement la vitesse d'écoulement du médicament
15 délivré par l'intermédiaire des diffuseurs ou des segments 60 d'administration aux extrémités distales. En outre, ce mode de réalisation supprime la possibilité d'une insertion incorrecte d'un cathéter lorsqu'un seul organe de régulation est en aval de l'organe de liaison, et qu'un organe de régulation est en amont de l'organe de liaison 50, et qu'une branche 80 ou 80' ne comporte pas d'organe de régulation.

20 La figure 5B représente la même structure que la figure 4B, à l'exception que dans cet autre mode de réalisation de la présente invention, un organe de régulation 90 est placé entre l'extrémité proximale 24 et le premier organe de liaison 50 en aval de l'extrémité proximale 24, pour administrer un médicament à plus de deux emplacements ciblés d'un patient.

25 Conformément aux modes de réalisation représentés sur les figures 4A, 4B, 5A et 5B, le fluide du médicament est poussé à travers de nombreux petits pores du segment 60 d'administration de médicament, et les organes de régulation 70, 70' et 90 ont des résistances à l'écoulement sensiblement égales, et par conséquent, le fluide du médicament délivré suit un trajet sinueux.

Dans ces modes de réalisation, les résistances à l'écoulement par l'intermédiaire de multiples extrémités distales de cathéter sont de préférence égales, de telle sorte que l'on obtient un écoulement en quantités égales par l'intermédiaire des multiples extrémités distales de cathéter. Les structures
5 décrites ci-dessus et représentées sur les figures 4A, 4B, 5A et 5B fournissent des écoulements sensiblement égaux par l'intermédiaire des multiples extrémités distales de cathéter. Une autre description concernant le segment d'administration de médicament (à savoir le diffuseur) et l'organe de régulation de fluide, est donnée ci-dessous.

10 Diffuseur de fluide -- Une modélisation du fluide révèle qu'une distribution d'écoulement de fluide se produira avec de multiples petits trous dans de simples cathéters de silicone ou de polyuréthane. Le diffuseur, à savoir le segment 60 d'administration de médicament représenté sur les figures 4A, 4B, 5A et 5B, peut comporter toute structure appropriée. Par
15 exemple, le diffuseur peut comporter un matériau avec des trous percés au laser ayant un diamètre de 0,0254 - 0,127 mm (0,001 - 0,005 pouce), à raison d'environ 20 - 100 trous par diffuseur. Dans un mode de réalisation, le plus distal des quarante trous ayant un diamètre de 0,127 mm (0,005 pouce) aura un pourcentage d'écoulement de 76 % par rapport au trou le plus proximal
20 (un écoulement total de 1 microlitre/minute). Pour des trous qui ont un diamètre de 0,0254 mm (0,001 pouce), le trou distal aura un pourcentage d'écoulement de 99,95 % par rapport au trou proximal. En outre, de nombreux matériaux poreux tels qu'un métal fritté, du polyéthylène fritté ou du PTFE (à savoir du Teflon) poreux ont une capacité de diffusion. Ainsi, ces
25 structures sont de bons diffuseurs à des vitesses d'écoulement allant d'environ 1 microlitre/minute à environ 20 microlitres/minute. En ce qui concerne le matériau de diffuseur, une constante de perméabilité inférieure à environ 30 000 et un point de bulle inférieur à environ 0,703069 kg/cm² (10 livres par pouce carré), est préférable.

Organe de régulation de fluide -- Pour équilibrer l'écoulement dans chaque hémisphère du cerveau du patient, la résistance à l'écoulement du fluide dans chaque branche du cathéter doit être importante par rapport à la résistance au niveau de l'interface du tissu. Si l'organe de régulation crée une

5 chute de pression d'environ $0,1406138 - 0,703069 \text{ kg/cm}^2$ (2 - 10 livres par pouce carré) pour une vitesse d'écoulement d'environ 10 microlitres/minute, une variation de pression intersticielle (inférieure à $0,0351534 \text{ kg/cm}^2$ (0,5 livre par pouce carré)) ne créera pas de déséquilibre d'écoulement dans les deux branches de cathéter pour une vitesse d'écoulement souhaitée d'environ

10 1 - 10 microlitres/minute. Pour cette chute de pression, le matériau de l'organe de régulation doit être très sinueux et avoir une longueur (c'est-à-dire une épaisseur) significative. En ce qui concerne le matériau de l'organe de régulation, une constante de perméabilité inférieure à environ 5000 et un point de bulle inférieur à environ $0,703069 \text{ kg/cm}^2$ (10 livres par pouce carré),

15 sont préférables. Puisque l'organe de régulation est séparé du diffuseur dans ce mode de réalisation, les dimensions et les matériaux ne sont pas limités à ceux pris en considération de manière classique, acceptables pour un implant intraparenchymal. Des matériaux acceptables pour des organes de régulation, étant donné les grandes longueurs possibles à l'extérieur du cerveau, sont des

20 métaux poreux frittés, et des polymères frittés et/ou poreux. Des procédés de fabrication et des matériaux pour les organes de régulation de la présente invention comportent, sans être limités à ceux-ci, un filtre à film mince (par exemple du polyéthersulfone ou du polypropylène, de chez Pall Corporation (East Hills, NY)), une membrane de polycarbonate (de chez Osmonics, Inc.

25 (Minnetonka, MN)), du polyfluorure de vinylidène (de chez Millipore Corporation (Bedford, MA)), des filtres de profondeur en métal fritté (de chez Mott, Inc. (Farmington, CT)), du polyéthylène fritté (de chez Porex Surgical (College Park)), du verre fritté (de chez Robu Glasfilter-Gerate GmbH (Hattert, Allemagne)), un saphir à orifice, et/ou des tubes capillaires.

De préférence, l'organe de régulation est un filtre de profondeur, car il ne présente pas les inconvénients que peuvent avoir les autres matériaux. Les membranes en feuille présentent un inconvénient en ce qu'elles ont de très petits pores qui peuvent être sujets à obstruction et nécessitent une pression importante pour laisser passer l'air par la membrane humide (à savoir le point de bulle). Les organes de régulation du type à orifice présentent l'inconvénient d'une chute de pression qui est extrêmement sensible au diamètre, ce qui rend difficile et coûteux d'adapter deux organes de régulation de ce type pour obtenir des écoulements sensiblement égaux.

10 L'organe de régulation doit fournir une importante chute de pression. La chute de pression peut s'exprimer par la loi de Darcy. La loi de Darcy est la suivante :

$$K = \frac{-F\mu T}{A\Delta P}$$

où K est la constante de perméabilité

15 F est la vitesse d'écoulement

μ est la viscosité du fluide

T est l'épaisseur du trajet poreux

A est la surface

et ΔP est le delta de pression

20 Les exigences antagonistes d'une surface importante pour le diffuseur et d'une importante chute de pression pour l'organe de régulation peuvent être satisfaites en ayant une structure séparée pour chacune de ces fonctions.

Le fait de séparer les organes de régulation des diffuseurs et de placer les organes de régulation en amont des diffuseurs conduit à ce que la résistance à l'écoulement aux extrémités distales n'est pas significative pour la résistance totale à l'écoulement, et les écoulements de fluide dans de multiples cathéters sont sensiblement égaux.

Un exemple en est que pour un cathéter AY@, si la résistance à l'écoulement dans un premier diffuseur a une valeur relative de 1, et si la

résistance à l'écoulement dans un deuxième diffuseur a une valeur relative de 2, alors un écoulement double circulera dans le premier diffuseur.

Par ailleurs, si des organes de régulation ayant une valeur de résistance relative de 100 sont placés en amont des premier et deuxième diffuseurs, de telle sorte que la résistance totale à l'écoulement dans le premier diffuseur a une valeur relative de 101, et que la résistance totale à l'écoulement dans un deuxième diffuseur a une valeur relative de 102, alors les flux dans les premier et deuxième diffuseurs seront sensiblement égaux. Une régulation d'écoulement de fluide en quantités égales dans chaque branche est la clé d'un écoulement de fluide sensiblement identique dans chaque branche.

Les caractéristiques fournies par ce mode de réalisation comportent :

1. Des éléments séparés de diffuseur et d'organe de régulation pour un cathéter bilatéral d'administration intraparenchymale de médicament.
2. L'utilisation de simples diffuseurs qui ont une sinuosité insuffisante de la structure poreuse pour constituer des organes de régulation acceptables.
3. L'utilisation de multiples petits trous (dont le diamètre est inférieur à 0,127 mm (0,005 pouce), créés avec un laser) en tant que diffuseur de fluide.
4. Une disposition de l'organe de régulation du cathéter à une extrémité proximale (non distale) du cathéter pour obtenir une flexibilité supérieure du dispositif, c'est-à-dire une réduction du nombre de jonctions, de liaisons, de composants, pour un segment distal de cathéter.
5. Une capacité à commander un écoulement dans le cathéter du cerveau avec diverses configurations et divers matériaux de cathéter non directement implantés dans les tissus du cerveau.

Ainsi, la présente invention crée un cathéter à extrémités multiples pour une administration de médicament. Plus précisément, la présente invention crée un cathéter à extrémités multiples, par exemple au moins deux, pour le cerveau d'un patient, et de manière encore plus précise, dans les deux

hémisphères différents du cerveau, avec chaque extrémité de cathéter alimentée en médicaments thérapeutiques par la même pompe, et avec des écoulements de fluide de l'agent thérapeutique sensiblement égaux entre les deux extrémités de cathéter.

5 La présente invention crée aussi un cathéter pour diffuser un agent thérapeutique sur une surface supérieure par rapport à une seule source ponctuelle. Les avantages de cette structure sont qu'elle réduit le flux de fluide et qu'elle réduit les endommagements du tissu du patient. Afin que des administrations de médicament bilatérales se fassent en quantités égales ou
10 presque égales, deux cathéters sont nécessaires. Il est généralement souhaitable d'avoir des écoulements égaux dans les deux cathéters pour administrer des quantités égales de médicament aux deux hémisphères du cerveau.

 La présente invention peut être utilisée pour de nombreuses
15 applications d'administration de médicament, incluant de manière non limitative une administration intraparenchymale dans un tissu, une administration intrathécale d'un médicament, et une administration ventriculaire intracérébrale (ICV) d'un médicament.

 De nombreuses modifications et variantes peuvent être apportées aux
20 techniques et structures décrites et illustrées ici sans s'écarter de l'esprit et du but de la présente invention. Par exemple, la présente invention peut être utilisée pour infuser un agent cytostatique dans une masse maligne située dans une variété d'emplacements dans le corps, ou pour infuser un facteur de croissance nerveuse dans l'espace intrathécal de la colonne vertébrale, ou
25 pour traiter une maladie d'Alzheimer par infusion d'indométhacine ou d'un autre médicament dans l'hippocampe d'un patient. Par conséquent, les techniques et structures décrites et illustrées ici doivent être comprises uniquement dans un but illustratif et non limitatif sur la portée de la présente invention.

REVENDICATIONS

1. Cathéter médical (22) caractérisé en ce qu'il comprend :
une extrémité proximale (24) comportant une ouverture (17) pour un
5 fluide contenant un médicament thérapeutique,
une extrémité distale (26), l'extrémité distale (26) définissant au moins
une ouverture (29), et
une partie poreuse (60) recouvrant l'ouverture (29) définie par
l'extrémité distale (26).
- 10 2. Cathéter médical (22) selon la revendication 1, dans lequel
l'ouverture (29) définie par l'extrémité distale (26) est une ouverture latérale.
3. Cathéter médical (22) selon la revendication 1, dans lequel la partie
poreuse (60) définit des pores dont le diamètre se situe dans une plage
comprise environ entre 0,3 et 6,2 microns.
- 15 4. Cathéter médical (22) selon la revendication 1, dans lequel la partie
poreuse (60) comprend des microsphères de métal fritté.
5. Cathéter médical (22) selon la revendication 1, dans lequel la partie
poreuse (60) comprend un matériau radio-opaque.
6. Cathéter médical (22) selon la revendication 1, dans lequel la partie
20 poreuse (60) comprend du tungstène, du tantale ou du titane.
7. Cathéter médical (22) caractérisé en ce qu'il comprend :
une extrémité proximale (24) comportant une ouverture (17) pour un
fluide contenant un médicament thérapeutique,
au moins deux extrémités distales (26, 26'), l'extrémité proximale (24)
25 étant reliée aux extrémités distales (26, 26') par un organe de liaison (50) à
branches, les extrémités distales (26, 26') définissant chacune au moins une
ouverture (29),
un diffuseur (60) recouvrant l'ouverture (29) de chaque extrémité
distale (26, 26'), et

un organe de régulation (70, 70', 90) entre l'organe de liaison (50) à branches et chaque extrémité distale (26, 26') pour obtenir des écoulements sensiblement égaux par l'intermédiaire de chaque extrémité distale (26, 26').

8. Cathéter médical (22) selon la revendication 7, dans lequel
5 l'ouverture (29) définie par au moins une extrémité distale (26, 26') est une ouverture latérale.

9. Cathéter médical (22) selon la revendication 7, comportant en outre un organe de régulation (70, 70', 90) en amont de l'organe de liaison (50).

10. Cathéter médical (22) selon la revendication 7, dans lequel les
10 diffuseurs (60) définissent des pores dont le diamètre se situe dans une plage comprise environ entre 0,3 et 6,2 microns.

11. Cathéter médical (22) selon la revendication 7, dans lequel au moins un diffuseur (60) comprend un matériau radio-opaque.

12. Cathéter médical (22) selon la revendication 7, dans lequel les
15 diffuseurs (60) comprennent une partie à microsphères en métal fritté.

13. Cathéter médical (22) selon la revendication 7, dans lequel les diffuseurs (60) comprennent du tungstène, du tantale ou du titane.

14. Cathéter médical (22) selon la revendication 7, dans lequel chaque organe de régulation (70, 70', 90) comprend un matériau définissant des
20 pores dont le diamètre se situe dans une plage comprise environ entre 0,3 et 6,2 microns.

15. Cathéter médical (22) selon la revendication 7, dans lequel chaque organe de régulation (70, 70', 90) comprend un matériau radio-opaque.

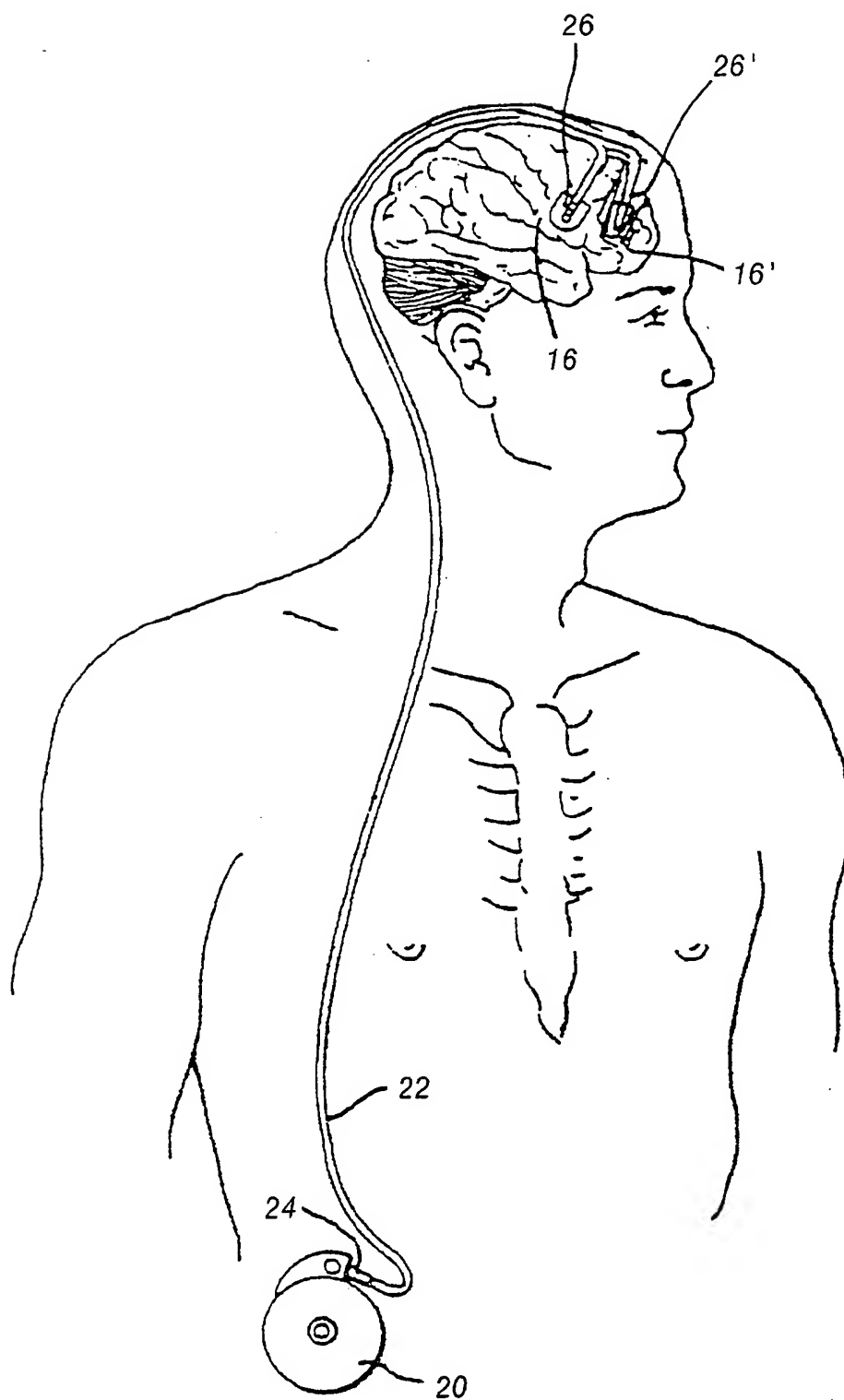
16. Cathéter médical (22) selon la revendication 7, dans lequel au
25 moins un organe de régulation (70, 70', 90) comprend du tungstène, du tantale ou du titane.

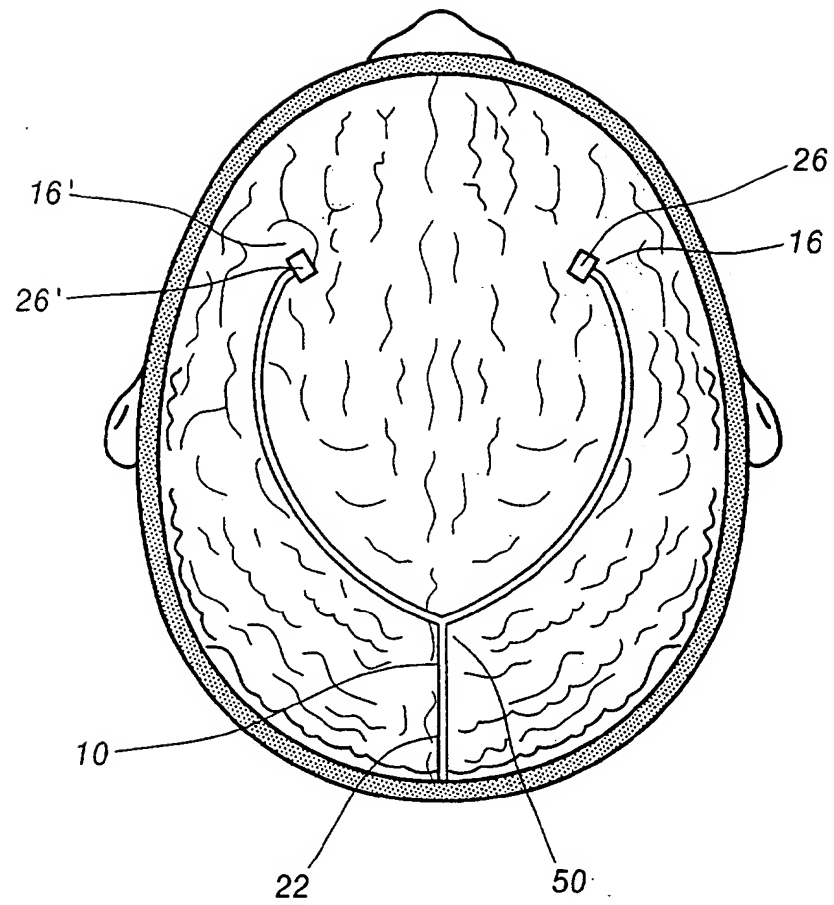
17. Cathéter médical (22) selon la revendication 9, dans lequel l'organe de régulation (70, 70', 90) en amont de l'organe de liaison (50) comprend un matériau définissant des pores dont le diamètre se situe dans
30 une plage comprise environ entre 0,3 et 6,2 microns.

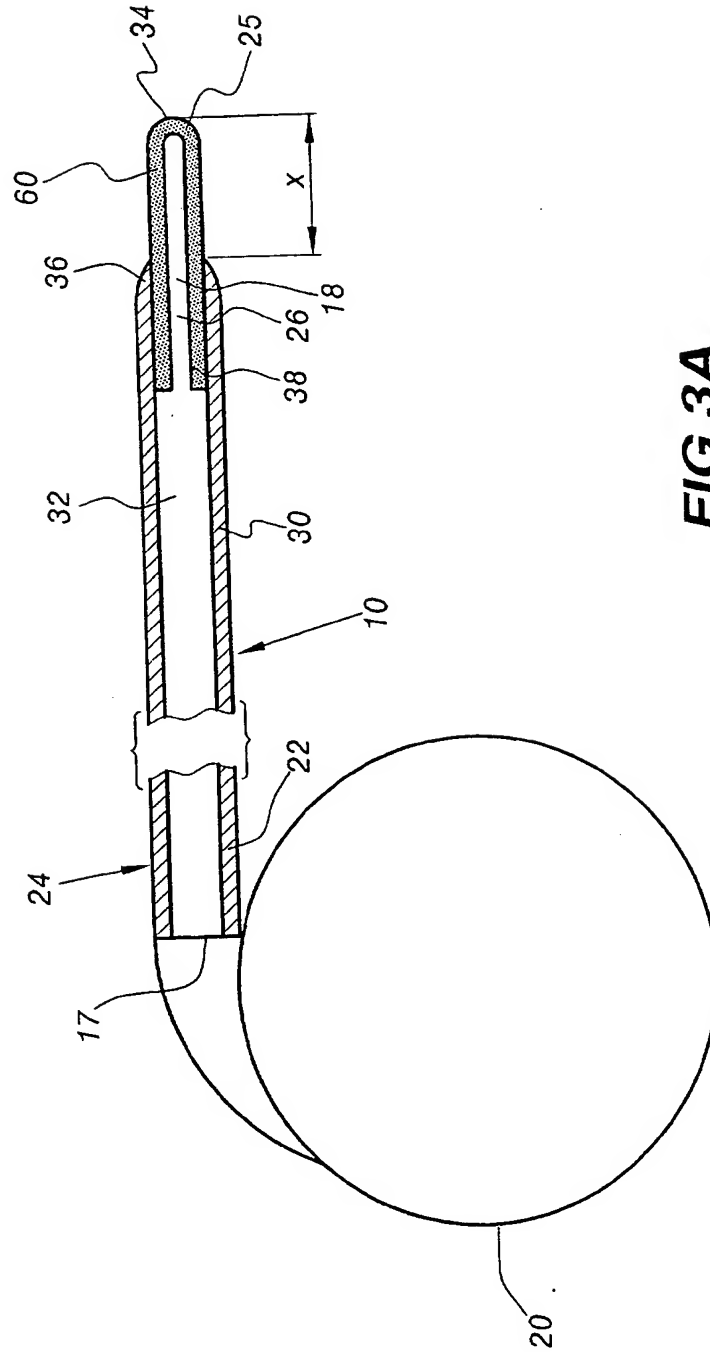
18. Cathéter médical (22) selon la revendication 9, dans lequel l'organe de régulation (70, 70', 90) en amont de l'organe de liaison (50) comprend un matériau radio-opaque.

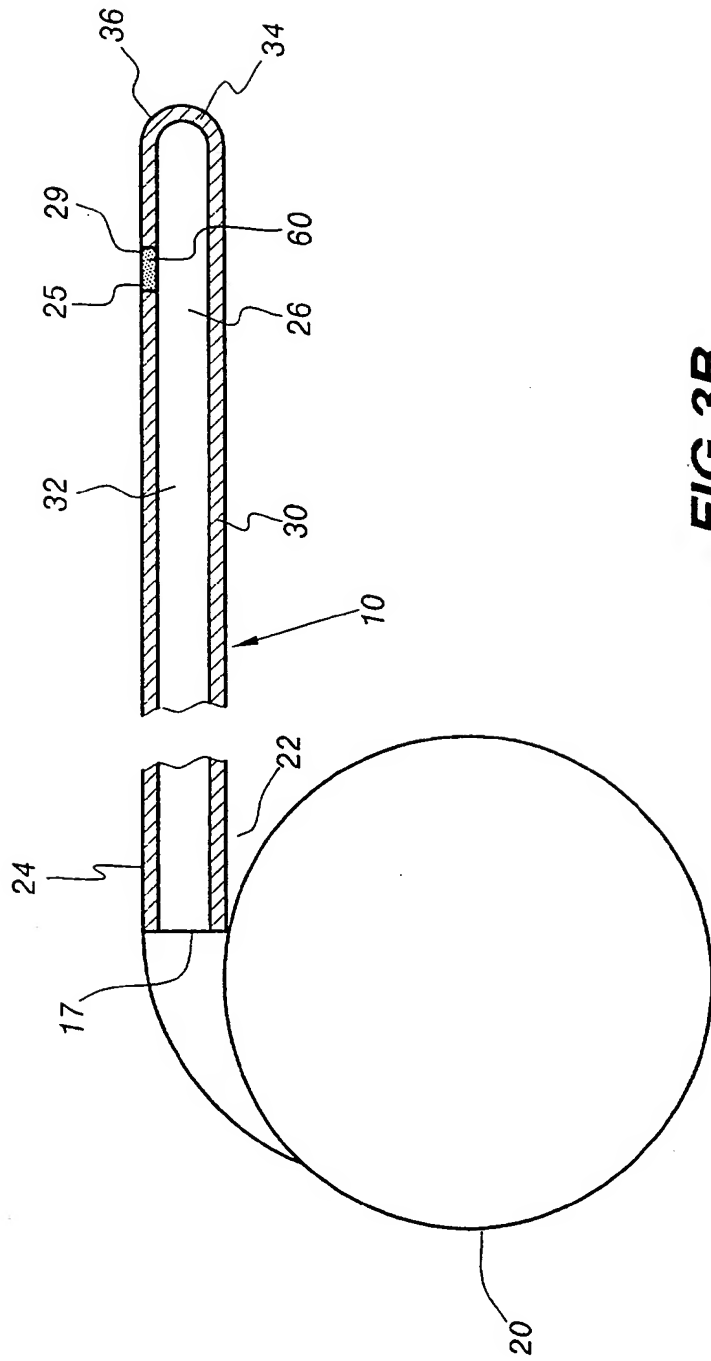
19. Cathéter médical (22) selon la revendication 9, dans lequel
5 l'organe de régulation (70, 70', 90) en amont de l'organe de liaison (50) comprend du tungstène, du tantale ou du titane.

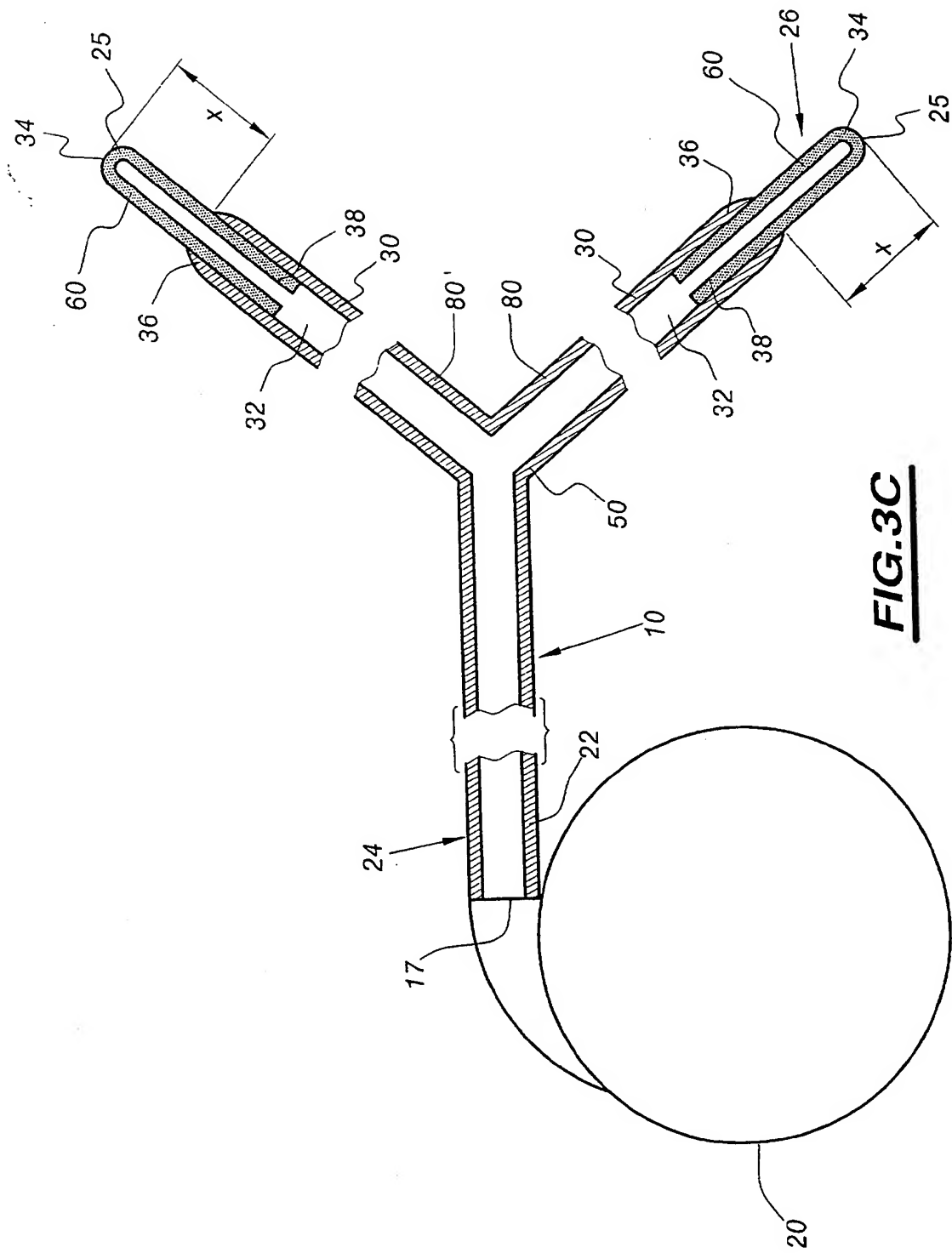
1/10

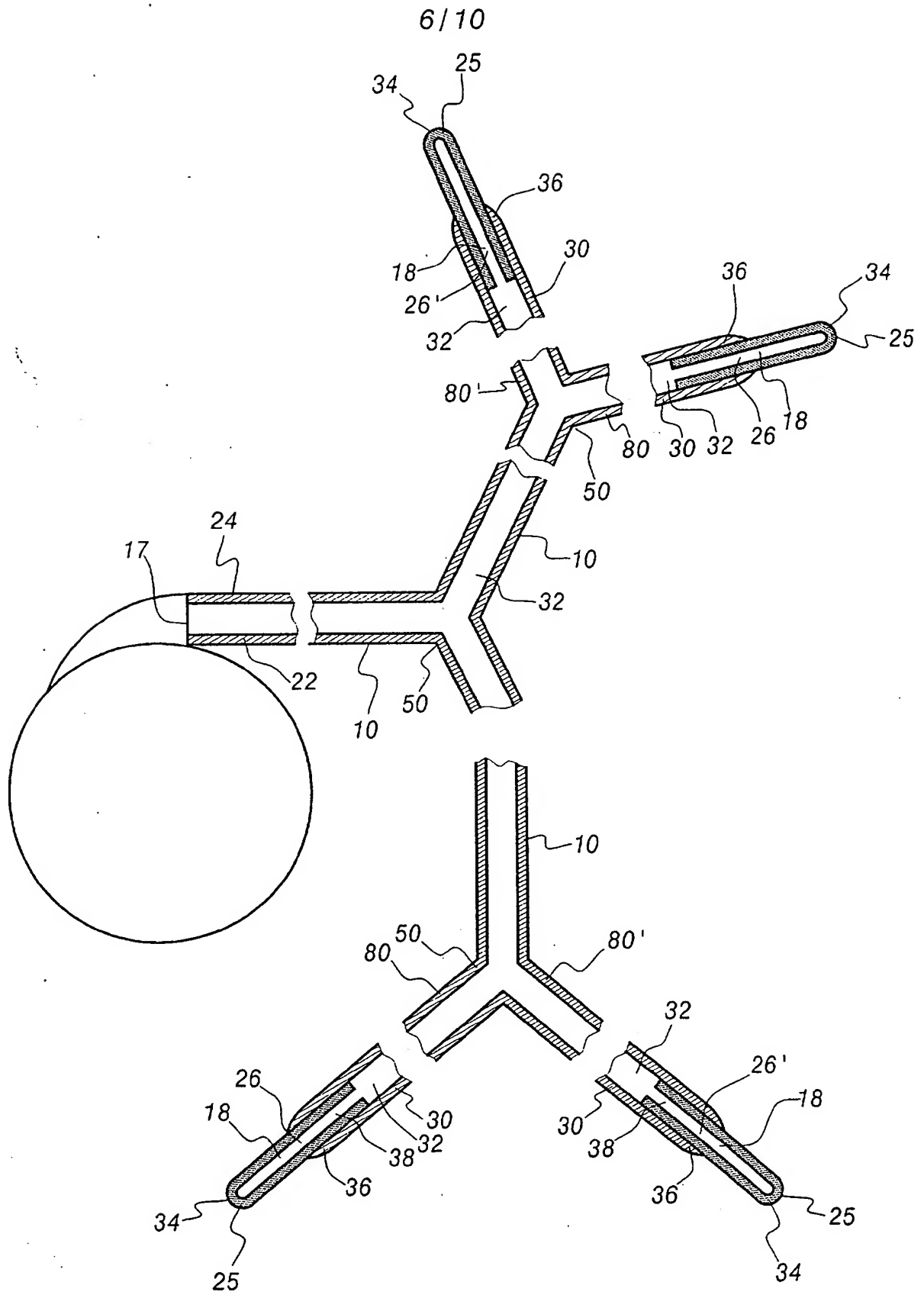
**FIG.1**

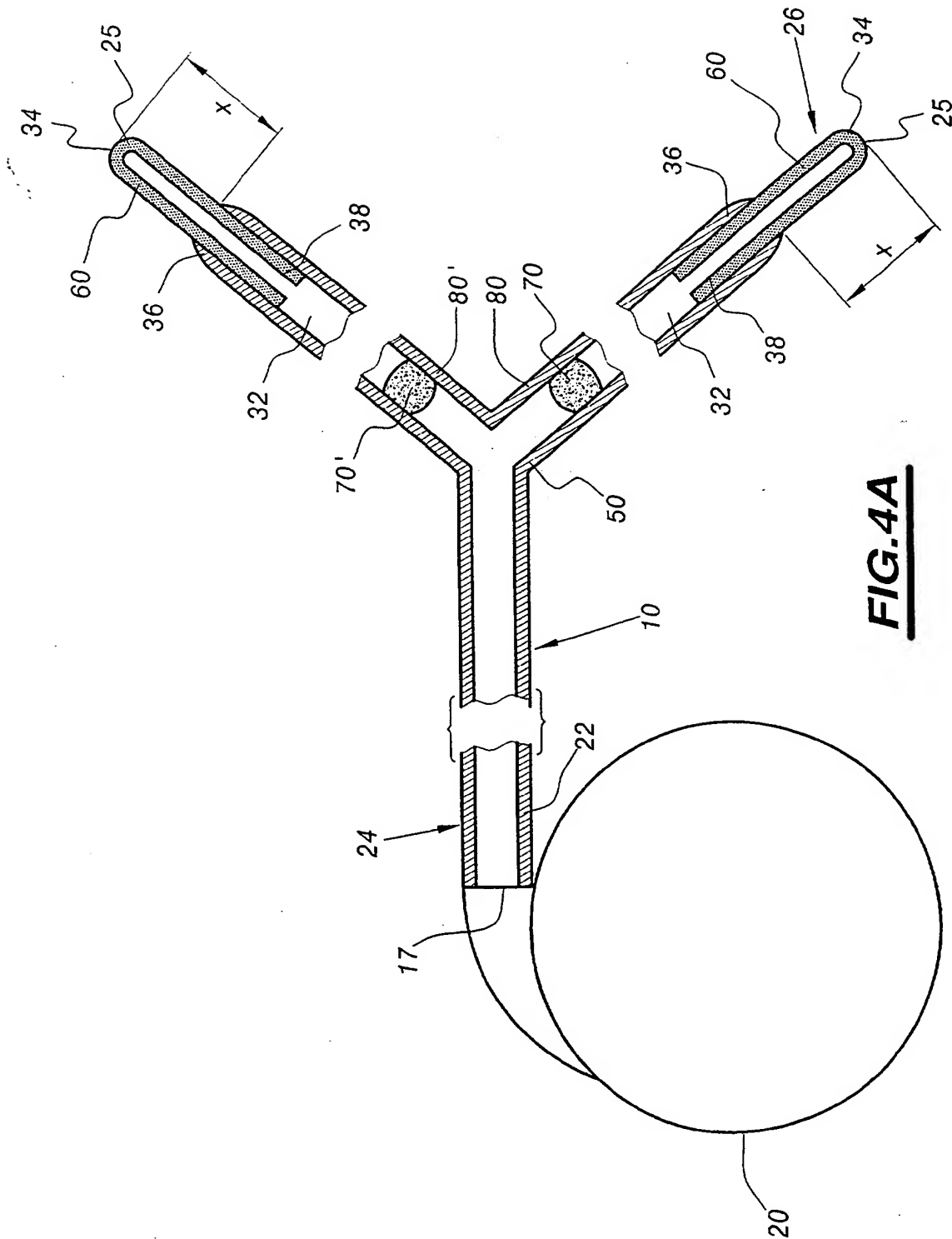
**FIG. 2**

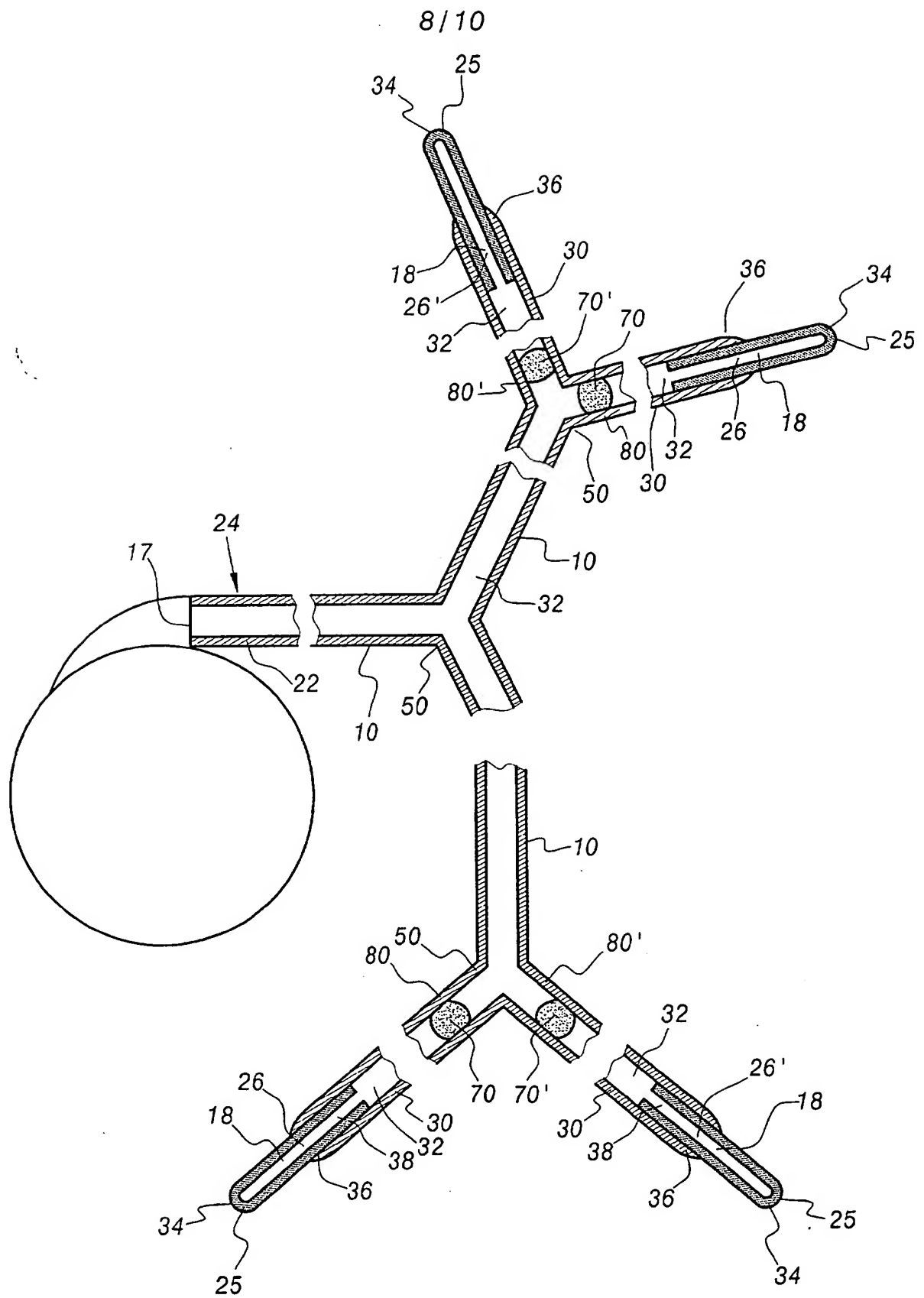




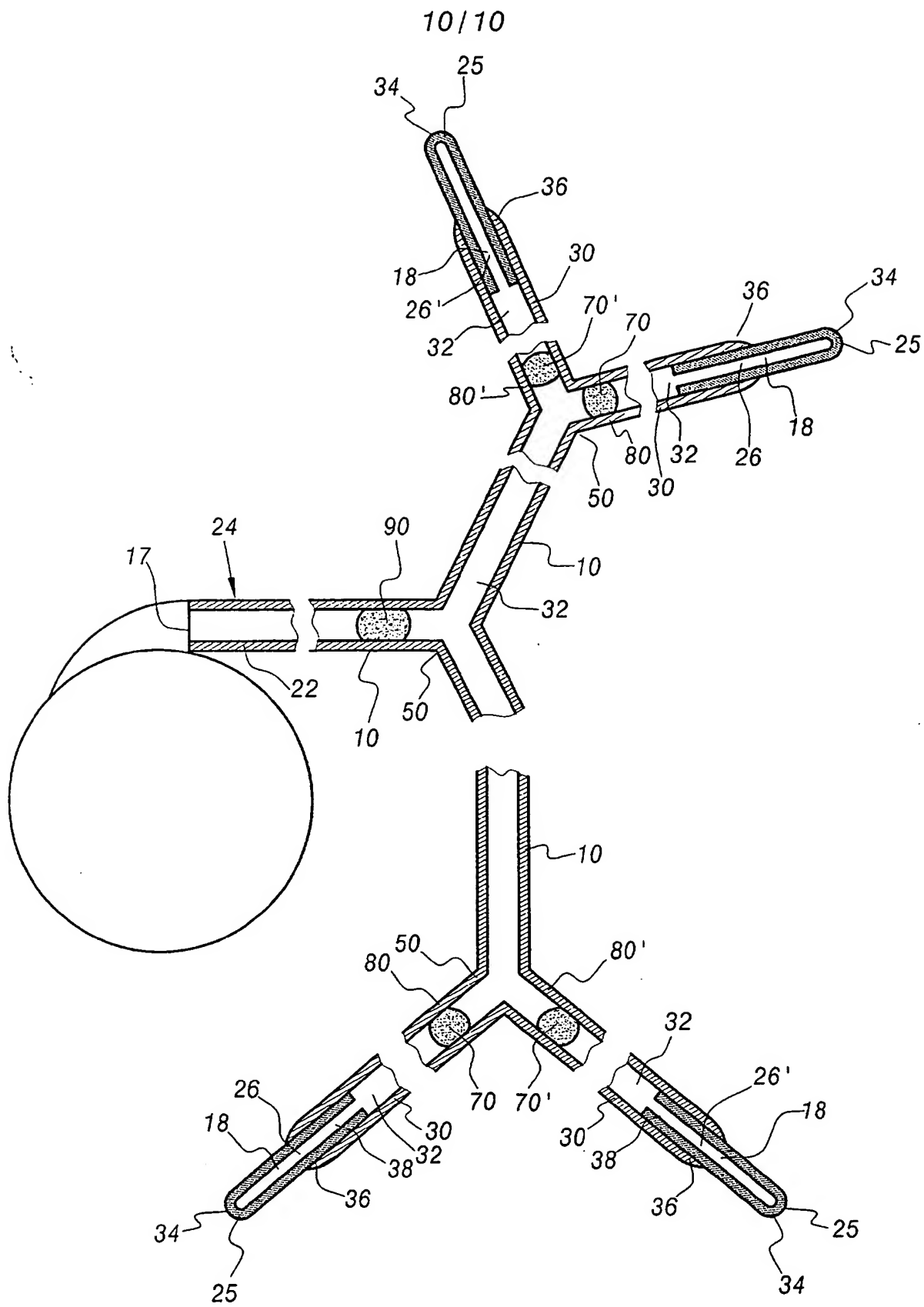


**FIG. 3D**









THIS PAGE BLANK (USPTO)